

氏 名	王 克飛
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	工 学
学位授与番号	博甲第3902号
学位授与の日付	平成21年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 機能分子化学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Synthesis of Optically Active Cyanohydrins by the Development of Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution (リパーゼを用いる動的速度論的光学分割法の開発による 光学活性シアノヒドリンの合成)
論文審査委員	教授 酒井 貴志 教授 田中 秀雄 教授 高井 和彦

学位論文内容の要旨

本研究は、汎用性のある光学活性中間体であるシアノヒドリンを、リパーゼによる動的速度論的光学分割条件により効率よく合成することに成功したものである。光学活性シアノヒドリン類は、さまざまな有用な光学活性化合物に容易に変換できるため、医薬や農薬などを合成する際の重要なビルディングブロックとして広く使用されている。そして、その合成法の確立のために世界中で多くの研究がなされてきており、現在なお活発に研究がなされている。本研究で注目した方法は「動的速度論的光学分割法」と呼ばれる方法であり、研究例が少ない。この方法は、アルデヒドを反応系中でラセミ体シアノヒドリンに変換し、そのうちの *S*-体だけをリパーゼによりエステル化し、未反応の *R*-体は同時に組み込まれているラセミ化プロセスによりラセミ化され、それにより生成した *S*-体がさらにエステル化され、このサイクルの中で最終的にすべてのラセミ体シアノヒドリンが単一の *S*-体エナンチオマーだけに変換されていく方法である。

本法は、対応するアルデヒドから、ワンポットで単一のシアノヒドリンのエナンチオマーが高収率、高エナンチオ選択的に得られることが期待でき、すでに数例の研究がなされている。しかし、現在まで実用的な方法とはなっていなかった。

本研究では、従来法を改善するために、ラセミ化の試薬と反応条件を検討し、さらに反応速度の向上を期待して当研究室で開発してきたセラミックス固定化リパーゼを用いて、短時間、高収率、高エナンチオ選択的に対応するシアノヒドリンアセテートを合成することに成功した。本法は、出発物として種々の芳香族アルデヒドに適用できるが、さらに、これまで困難であった4位にFやCF₃基などの電子求引性基が置換した芳香族アルデヒドからも高収率、高エナンチオ選択的に目的の光学活性シアノヒドリンが得られることが分かった。

本研究では、ラセミ体シアノヒドリンを系中で生成するためにはアセトンシアノヒドリンを使用した。ラセミ化試薬としては既報のアニオン交換樹脂に変えて、シリカゲルに固定化した **benzyltrimethylammonium hydroxide** を用いたところ、これが極めて有効に働くことを見出した。本触媒は安価かつ安定であり、また、使用にあたってはシリカゲルの存在が必須であることも判明した。このラセミ化試薬はリパーゼ酵素を阻害しない最低量使う必要がありその反応条件を精査した。リパーゼとして、多孔質セラミックス (Toyonite) などにメタクリル基を有する架橋部をシラノールを介して取り付け、これにリパーゼを固定化した「固定化リパーゼ」を調製し使用した。このラセミ化試薬とリパーゼ反応の最適な組み合わせにより、従来法よりも効率のよい、実用的な方法として確立することに成功した。特に、 $R = CF_3-C_6H_4-$ のような電子求引性基を芳香族環にもつアルデヒドには水酸化アンモニウムの代わりにアンモニウムアセテートを使用することが重要であることも見出した。

以上のように、本研究では芳香族アルデヒドから動的速度論的光学分割によるワンポットでの高光学純度のシアノヒドリンを短時間で合成する方法を開発した。本法の特徴は、ラセミ化部に従来のアニオン交換樹脂に変えて、シリカゲルに固定化した **benzyltrimethylammonium hydroxide** を用い、かつシリカゲルや多孔質セラミックスに固定化したリパーゼを同時に働かせる方法を開発したことにある。

論文審査結果の要旨

光学活性シアノヒドリン類は、医薬や農薬などを合成する際の重要なビルディングブロックとして広く使用されている。有機金属触媒や酵素 oxynitrilase を用いた方法はよく知られており、良い成果を上げてきた。一方、「リパーゼ酵素による動的速度論的光学分割 (DKR) 法」は、簡便な操作であることから期待されてきたが、実用的な合成法とはなっていない。本学位論文申請者は、その方法を改良することにより、各種のシアノヒドリンをワンポットで効率よく合成することに成功し、従来法よりも効率のよい、実用的な方法として確立することに成功した。

学位論文は第一章を含めて四章からなっている。第二章では、光学活性シアノヒドリンのリパーゼを用いる動的速度論的光学分割法の改善を行い、効率化したことについて述べられている。本法は、ラセミ化部と速度論的光学分割部からなっている。まず、本法において問題となっていたラセミ化部の反応を加速するために、入手容易で、かつ安定なシリカゲルに固定化した **benzyltrimethylammonium hydroxide** を用い、それが効果的に働くことを見出した。さらに速度論的光学分割部においては、多孔質セラミックス (Toyonite) に固定化したリパーゼを用いて反応を高速化し、短時間で、高収率、高エナンチオ選択的に対応するシアノヒドリンアセテートを合成することに成功した。特に、これまで困難であった 4 位に F や CF₃ 基などの電子求引性基が置換した芳香族アルデヒドも本法により容易に合成できることを見出している。第 3 章、第 4 章ではさらにこの DKR 法の改善のために、新規なイオン液体で修飾した無機担体固定化リパーゼを作成、使用し、本 DKR 法を著しく効率化することにも成功している。

以上のように、本論文は表記研究題目に関し、一連の実験を実施し、新規かつ有用な実験結果を得、それに対して専門知識に基づく考察を行い、学術的にも実用的にも意義のある結論を導き出している。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文に値するものと認める。